



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2020

Dichloressigsäure und ihre Salze. MAK-Begründung, Nachtrag

Hartwig, Andrea ; MAK Commission ; et al ; Arand, Michael

DOI: https://doi.org/10.34865/mb7943verd5_1

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-201791>

Journal Article

Published Version



The following work is licensed under a Creative Commons: Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) License.

Originally published at:

Hartwig, Andrea; MAK Commission; et al; Arand, Michael (2020). Dichloressigsäure und ihre Salze. MAK-Begründung, Nachtrag. The MAK Collection for Occupational Health and Safety, 5(1):Doc004.

DOI: https://doi.org/10.34865/mb7943verd5_1

Dichloressigsäure und ihre Salze

MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig^{1,*}

MAK Commission^{2,*}

¹ Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe, Deutschland

² Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn, Deutschland

* E-Mail: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Keywords

Toxizität, Neurotoxizität,
Reproduktionstoxizität,
Entwicklungstoxizität,
Gefahrstoff

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has evaluated the developmental toxicity of dichloroacetic acid [79-43-6] and its salts. In 2019, a maximum concentration at the workplace (MAK value) of 0.2 ml/m³, corresponding to 1.1 mg/m³, was set for dichloroacetic acid. Accordingly, a MAK value of 1.1 mg/m³ for the inhalable fraction, measured as the acid, has been set for the salts. The critical effects are irritation, carcinogenicity in the liver of rats and mice as well as neurotoxicity.

In prenatal toxicity studies with neutralized dichloroacetic acid, elevated incidences of visceral malformations, mostly of cardiovascular origin, were seen in rats after administration of 140 mg/kg body weight and day via gavage. At higher, maternally toxic doses, hydronephrosis and eye malformations were observed. The NOAEL for developmental toxicity is 14 mg/kg body weight and day for rats, corresponding to 24.5 mg/m³ after scaling to a concentration at the workplace.

In mice, perinatal death and delayed birth occurred at 722 mg/kg body weight. The NOAEL for developmental toxicity is 477 mg/kg body weight for mice, corresponding to 477 mg/m³ after scaling to a concentration at the workplace. Damage to the embryo or foetus would therefore be unlikely when the MAK value for dichloroacetic acid is not exceeded. However, after treatment with 16 mg/kg body weight and day, juvenile rats developed gait disturbance and reduced grip strength. Juvenile rats were more sensitive than adults. Thus, a NOAEL could not be determined for developmental neurotoxicity and dichloroacetic acid and its salts are assigned to Pregnancy Risk Group D.

Citation Note:

Hartwig A, MAK Commission.
Dichloressigsäure und ihre Salze.
MAK-Begründung, Nachtrag.
MAK Collect Occup Health
Saf. 2020 Mai;5(1):Doc004.
DOI: [10.34865/mb7943verd5_1](https://doi.org/10.34865/mb7943verd5_1)

Manuskript abgeschlossen:
25 Okt 2018

Publikationsdatum:
11 Mai 2020

License: This article is distributed
under the terms of the Creative
Commons 4.0 International
License. See license information
at <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



MAK-Wert (2018)	0,2 ml/m³ $\hat{=}$ 1,1 mg/m³ Dichloracetate: 1,1 mg/m³ E als Säure
Spitzenbegrenzung (2018)	Kategorie I, Überschreitungsfaktor 1
Hautresorption (2018)	Dichloressigsäure: – Dichloracetate: H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung (2018)	Kategorie 4
Fruchtschädigende Wirkung (2019)	Gruppe D
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
1 ml/m³ (ppm) $\hat{=}$ 5,26 mg/m³	1 mg/m³ $\hat{=}$ 0,19 ml/m³ (ppm)

Hinweis: Dichloressigsäure kann als Dampf und Aerosol vorliegen.

Dichloressigsäure und ihre Salze wurden im Jahr 2018 in die Kategorie 4 für Kanzerogene eingestuft und es wurde ein MAK-Wert von 0,2 ml/m³ ($\hat{=}$ 1,1 mg/m³) aufgestellt (Hartwig und MAK Commission 2019). In diesem Nachtrag werden die Daten zur Entwicklungstoxizität dargestellt und die Zuordnung zu einer Schwangerschaftsgruppe vorgenommen.

Für die systemischen Wirkungen ist das Dichloracetat-Anion verantwortlich. Deshalb werden auch Studien mit Natriumdichloracetat bzw. neutralisierter Dichloressigsäure im vorliegenden Nachtrag betrachtet. Die Bewertung gilt für die Säure und ihre Salze.

Toxikokinetik

Für Dichloressigsäure wurde experimentell nachgewiesen, dass die orale Aufnahme bei der Ratte nahezu 100 % beträgt (BG Chemie 2006; Hartwig 2010).

Erfahrungen beim Menschen

Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität mit alleiniger Exposition gegen Dichloressigsäure und ihre Salze liegen nicht vor.

Studien mit Dichloressigsäure als Bestandteil von Desinfektionsnebenprodukten

Als Nebenprodukt entsteht bei der Wasseresinfektion mit Chlor unter anderem Dichloressigsäure. Bei allen Studien ist davon auszugehen, dass eine Mischexposition mit anderen Halogenessigsäuren und chlorierten Verbindungen vorlag, so dass Effekte nicht allein auf die Exposition gegen Dichloressigsäure zurückgeführt werden können.

Die Analyse von 112 Totgeburten und 398 Lebendgeburten in Nova Scotia und Eastern Ontario, Kanada, in den Jahren 1999 bis 2001 zeigte keine Assoziation zwischen Halogenessigsäure-Exposition und Totgeburten bei Adjustierung hinsichtlich Trihalogenmethan-Exposition (King et al. 2005). In drei Gemeinden der USA mit unter-

schiedlichen Konzentrationen an Desinfektionsnebenprodukten im Trinkwasser trat bei 258 Schwangerschaftsverlusten in den Jahren 2000 bis 2004 keine Assoziation zur Exposition gegen Desinfektionsnebenprodukte auf (Savitz et al. 2006).

In einer populationsbasierten Fall-Kontroll-Studie in Quebec, Kanada, in den Jahren 2006 bis 2008 an 330 Fällen mit 1100 Kontrollen wurde während des dritten Trimesters keine Assoziation zwischen der Exposition gegen Desinfektionsnebenprodukte und Neugeborenen mit für das Gestationsalter verzögerter Körpergewichtsentwicklung („small for gestational age“) (n = 330) gefunden (Ileka-Priouzeau et al. 2015).

In drei Gemeinden der USA fand sich bei 2039 Frauen in den Jahren 2000 bis 2004 in der Frühschwangerschaft keine Assoziation zwischen der Exposition gegen Halogenessigsäuren oder organische Halogenverbindungen und fetalem Wachstum oder vorzeitiger Geburt (Hoffmann et al. 2008 a, b) sowie Präimplantationsverlusten (gemessen als Zeit bis zum Eintritt der Schwangerschaft) (MacLehose et al. 2008).

In der sog. „Bradford“-Geburten-Kohorte an 7438 Frauen in den USA in den Jahren 2007 bis 2010 ergab sich bei der Untersuchung auf einen Zusammenhang zwischen Halogenessigsäure-Exposition und reduziertem Geburtsgewicht keine Assoziation (Smith et al. 2016).

Auch in zwei weiteren Gemeinden der USA ließ sich an 1667 Frauen in den Jahren 2000 bis 2004 keine Assoziation zwischen Halogenessigsäure-Exposition und fetalem Wachstum nachweisen. Für vorzeitige Geburten (n = 2201) hingegen zeigte sich eine Assoziation mit einer Exposition gegen Halogenessigsäuren, darunter auch Dichloressigsäure (Jablonski-Horton et al. 2011).

In Untersuchungen in Massachusetts im Zeitraum von 1996 bis 2004 an 672.120 Geburten wurde für die Abnahme des adjustierten mittleren Geburtsgewichts um 28 bis 36 g, aber nicht für Neugeborene mit für das Gestationsalter verzögerter Entwicklung („small for gestational age“) ein Zusammenhang mit der Exposition gegen Halogenessigsäuren gefunden. Unter Verwendung von multivariaten Modellen wurde keine Assoziation zwischen reduziertem Geburtsgewicht und Exposition gegen Dichloressigsäure bestimmt (Rivera-Núñez und Wright 2013).

In vier Regionen von Maryland, USA, wurde in den Jahren 1998 bis 2002 bei 15.315 Müttern im zweiten und dritten Trimester ein leicht erhöhtes, statistisch nicht signifikantes Risiko für intrauterine Wachstumsretardierung für die gesamten Trihalomethane und fünf Halogenessigsäuren beobachtet. Für Dichloressigsäure wurde im dritten Trimester bei Expositionskonzentrationen von 14 bis 15 µg/l Trinkwasser ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko (OR: 1,23; KI: 1,03–1,48 für 14 µg/l bzw. 1,04–1,45 für 15 µg/l) für intrauterine Wachstumsretardierung festgestellt. Es konnte jedoch weder für Trihalomethane oder für Halogenessigsäuren noch für die Summe der beiden eine Dosis-Wirkungs-Beziehung abgeleitet werden. Die Autoren diskutieren, ob es sich aufgrund der multiplen Vergleiche um einen Zufallsbefund handelt (Porter et al. 2005).

Im Versorgungsgebiet von drei Wasseraufbereitungsanlagen wurde in den Jahren von 1998 bis 2002 bei 48.119 Geburten der Zusammenhang zwischen der Summe der Konzentrationen an Trihalomethanen und Halogenessigsäuren im Trinkwasser und reduziertem Geburtsgewicht, intrauteriner Entwicklungsverzögerung und Frühgeburten (< 37. Schwangerschaftswoche) untersucht. Der Konzentrationsbereich wurde mit 7 bis 81 µg/l Trinkwasser angegeben. Adjustiert wurde nach Rauchgewohnheiten, Bildungsstand, Alter, ethnischer Zugehörigkeit und ausreichender Schwangerschaftsvorsorge (Kessner-Index) der Mutter. Es zeigte sich nach Exposition gegen Dichloressigsäure-Konzentrationen von >8 µg/l Trinkwasser (relatives Risiko 1,27; 95%-KI: 1,02–1,59) bei allen Lebend- und Totgeburten ein kritisches Fenster für eine intrauterine Entwicklungsverzögerung in der 37. bis 40. Schwangerschaftswoche. Kein erhöhtes Risiko wurde für reduziertes Geburtsgewicht und Frühgeburten beobachtet (Hinckley et al. 2005).

Neurophysiologische Entwicklung

In einer populationsbasierten Mutter-Kind-Kohorten-Studie in vier spanischen Gebieten in den Jahren 2003 bis 2008 an 1855 Müttern bzw. Kindern fand sich im Alter von einem Jahr eine positive Assoziation zwischen Exposition gegen Dichloressigsäure während der Schwangerschaft und der Bewertung des mentalen Entwicklungsstandes

(„Barley scales of infant development“). Dieser Effekt war aber im Alter von vier bis fünf Jahren („McCarthy scales of children’s abilities“) nicht mehr nachweisbar (Villanueva et al. 2018).

Fazit

Es ergeben sich aus den beschriebenen Halogenessigsäure-Mischexpositionen vereinzelt Assoziationen zwischen der Exposition gegen Desinfektionsnebenprodukte oder Dichloressigsäure und der Wachstumsretardierung im zweiten und dritten Trimester der Schwangerschaft sowie vorzeitiger Geburt und reduziertem Geburtsgewicht. Die Daten reichen aufgrund der Mischexposition jedoch nicht aus, eine entwicklungstoxische oder entwicklungsneurotoxische Wirkung von Dichloressigsäure beim Menschen zu belegen.

Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

Subakute, subchronische und chronische Toxizität

Orale Aufnahme

Im Nachtrag 2019 (Hartwig und MAK Commission 2019) ist eine 13-Wochen-Trinkwasserstudie von Moser et al. (1999) mit juvenilen und adulten Long-Evans-Ratten beschrieben. Daraus lässt sich für den Endpunkt Neurotoxizität (Tabelle 1) bei adulten Ratten ein NOAEL von 23 mg/kg KG und Tag ableiten, da ab 122 mg/kg KG und Tag eine Abnahme der Griffstärke und Defizite beim Aufrichten zu beobachten waren. Bei juvenilen und adulten F344-Ratten traten bei der niedrigsten Dosis von 16 bis 18 mg/kg KG und Tag Gangstörungen auf, die als erste Anzeichen für eine neurotoxische Wirkung zu werten sind. Eine BMD (Benchmark Dose) kann nicht berechnet werden, da keine Inzidenzen angegeben sind. Eine Dosis von 16 mg/kg KG entspricht nach toxikokinetischer Umrechnung einer Luftkonzentration von 10 mg/m³ am Arbeitsplatz (unter Berücksichtigung des speziesspezifischen Korrekturfaktors 4 für die Ratte, der nachgewiesenen oralen Resorption bei der Ratte von 100 % (BG Chemie 2006; Hartwig 2010), des Körpergewichts von 70 kg und des Atemvolumens am Arbeitstag von 10 m³ sowie der angenommenen 100 %igen inhalativen Resorption für den Menschen, der Exposition an 5 Tagen am Arbeitsplatz gegenüber 7 Tagen pro Woche im Tierversuch, jeweils eines Faktors 2 für die Berücksichtigung der nur subchronischen Exposition und der Übertragung vom Tierversuch auf den Menschen).

Tab. 1 Ergebnisse zur neurotoxischen Wirkung von Dichloressigsäure nach Trinkwasserapplikation an juvenilen und adulten Long-Evans- und F344-Ratten (Moser et al. 1999)

Stamm	Alter (Tage)	Dauer (Wochen)	Dosis [mg/kg KG]: Effekte
je 10 LE	29–30	13	17: Gangstörungen 88: Abnahme der Griffstärke der Vorder- und Hinterbeine (keine Dosis-Wirkungs-Beziehung) 192: Tremor, Hypotonie, Inhibierung des Pupillenreflexes
je 10 F344	29–30	13	ab 16: Gangstörungen 173: Abnahme der Griffstärke der Vorder- und Hinterbeine, Tremor, Hypotonie, Inhibierung des Pupillenreflexes
je 10 LE	68–69	8	23: NOAEL ab 122: Abnahme der Griffstärke der Vorder- und Hinterbeine, kein Effekt auf die Fußspreizung, Defizite beim Aufrichten (righting reaction deficits) bei 33 %
je 10 F344	68–69	8	18: Gangstörungen ab 91: Abnahme der Griffstärke der Vorder- und Hinterbeine, zunehmende Fußspreizung, Defizite beim Aufrichten (righting reaction deficits) bei 40 %, ungewöhnliches Brustkorb-Umklammern beim Hochheben am Schwanz

LE: Long-Evans

Reproduktionstoxizität

Fertilität

In der Begründung von 2010 (Hartwig 2010) sind die Studien zur Fertilität ausführlich beschrieben.

Es liegen orale 90-Tage-Studien mit Natriumdichloracetat an der Ratte mit Trinkwasserapplikation (Bhat et al. 1991) bzw. Schlundsonde (Katz et al. 1981) und am Hund mit Gelatinekapseln (Cicmanec et al. 1991; Katz et al. 1981) sowie mit Natriumdichloracetat mit Schlundsondengabe (Katz et al. 1981) vor, in denen die Reproduktionsorgane untersucht wurden. Die Dosierungen lagen im Bereich von 125 bis 2000 mg Natriumdichloracetat/kg KG und Tag für die Ratte und bei 12,5 bis 100 mg Natriumdichloracetat/kg KG und Tag für den Hund. Für die Ratte lässt sich ein NOAEL für die Wirkung auf die Reproduktionsorgane von 125 mg Natriumdichloracetat/kg KG und Tag ableiten. Ab 500 mg Natriumdichloracetat/kg KG und Tag waren die Hoden verkleinert, und es traten degenerative Veränderungen des Keimepithels mit Riesenzellbildung, vergrößerten Sertoli-Zellen, Aspermatogenese und atrophischen Samenkanälchen auf. Beim Hund wurden schon bei der niedrigsten Dosierung von 12,5 mg Natriumdichloracetat/kg KG und Tag histopathologische Veränderungen und Atrophien der Hoden beobachtet. Diese Effekte verstärkten sich dosisabhängig (Cicmanec et al. 1991; Katz et al. 1981).

In einer Studie zur Fertilität mit zehnwöchiger Exposition männlicher Long-Evans-Ratten wurden ab der niedrigsten Dosis von 31,25 mg Natriumdichloracetat/kg KG und Tag per Schlundsonde bei verringerter Körpergewichtszunahme und erhöhtem relativen Lebergewicht reduzierte absolute Gewichte von Präputialdrüse und Nebenhoden beobachtet. Ab 62,5 mg Natriumdichloracetat/kg KG und Tag waren Spermienzahl und -motilität sowie der Anteil intakter Spermien verringert. Bei 125 mg Natriumdichloracetat/kg KG und Tag kam es zur Hemmung der Spermatogenese, und die Fertilität war verringert (Toth et al. 1992).

In einer anderen Studie zur Wirkung von Dichloressigsäure auf die männliche Fertilität mit bis zu 14-tägiger Schlundsondengabe, wurden ab 160 mg/kg KG und Tag signifikante Effekte auf die Spermien von Sprague-Dawley-Ratten beobachtet (Linder et al. 1997).

Bei Berücksichtigung aller Daten lässt sich damit für die männlichen Reproduktionsorgane kein NOAEL für Ratte oder Hund ableiten; der LOAEL für Effekte auf die Hoden liegt bei 12,5 mg Natriumdichloracetat/kg KG und Tag beim Hund und bei 31,25 mg Natriumdichloracetat/kg KG und Tag bei der Ratte (Hartwig 2010).

Entwicklungstoxizität

Die folgenden Studien zur Entwicklungstoxizität sind in der Begründung 2010 (Hartwig 2010) dargestellt.

In einer Studie zur pränatalen Entwicklungstoxizität von Long-Evans-Ratten mit Schlundsondengabe von neutralisierter Dichloressigsäure vom 6. bis zum 15. Gestationstag war bei den Muttertieren ab 140 mg/kg KG und Tag die Körpergewichtszunahme verringert. Bei den Nachkommen war die Gesamtinzidenz an viszerale Fehlbildungen erhöht. Signifikant erhöhte Inzidenzen an kardiovaskulären Fehlbildungen wie Defekten zwischen Aorta und rechter Herzklappe, einer falschen Positionierung der großen Gefäße am Herzen oder Kammerseptumdefekten wurden ab 400 mg neutralisierter Dichloressigsäure/kg KG und Tag beobachtet und signifikant erhöhte Inzidenzen an Hydro-nephrosen ab 1400 mg/kg KG und Tag. Vereinzelt fanden sich auch Augendefekte (Mikrophthalmie, Anophthalmie). Der NOAEL für pränatale Entwicklungstoxizität und Maternaltoxizität liegt bei 14 mg Dichloressigsäure/kg KG und Tag (Smith et al. 1992).

In einer weitergehenden Untersuchung wurden Long-Evans-Ratten während verschiedener Zeiträume der Gestation (GD 6–8, 9–11, 12–15, 6–15) mit 1900 mg neutralisierter Dichloressigsäure/kg KG und Tag oder an einzelnen Gestationstagen (GD 10, 11, 12, 13) mit 2400 mg/kg KG und Tag behandelt. Herzfehlbildungen traten bei Gabe vom 9.–11., 12.–15. sowie am 10. und 12. Gestationstag auf. Bei Behandlung mit 3500 mg/kg KG an einzelnen Tagen vom 9. bis zum 13. Gestationstag wurden die kardiovaskulären Effekte als starke Kammerseptumdefekte charakterisiert, die insbesondere durch Gabe am 9., 10. oder 12. Gestationstag induziert wurden (Epstein et al. 1992).

Bei CD-1-Mäusen war nach pränataler Schlundsondengabe vom 6. bis zum 15. Gestationstag ab einer Exposition gegen 722 mg neutralisierte Dichloressigsäure/kg KG und Tag die Geburt verzögert, was zu einer erhöhten Inzidenz an perinataler Mortalität führte. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität und Maternaltoxizität bei Mäusen beträgt 477 mg Dichloressigsäure/kg KG und Tag (Narotsky et al. 1996).

In der Tabelle 2 sind zwei weitere spezielle Untersuchungen am Herz und an den Augen dargestellt, die noch nicht in der Begründung 2010 enthalten sind.

Tab. 2 Studien zur Entwicklungstoxizität am Herz und an den Augen mit neutralisierter Dichloressigsäure

Spezies, Stamm, Anzahl der Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Sprague Dawley Crl:CDR (SD) BR, 18–21 ♀, Positivkontrolle (all-trans Retinolsäure)	GD 6–15, 0, 300 mg/kg KG u. Tag in Wasser, neutralisiert, Gavage; Untersuchung am GD 21	nur Herz untersucht 300 mg/kg KG: Muttertiere: KG ↓, Uterusgewicht ↓, Feten: KG 8–9 % ↓, keine Herz-Fehlbildungen 3,0 % (9/298 Feten) zu 2,6 % (7/273 Feten) in der Kontrolle bzw. 30 % (6/20 Würfen) zu 31,6 % (6/19 Würfen) in der Kontrolle, Herzuntersuchung nach der Methode von Dawson et al. (1993)	Fisher et al. 2001
		nur Augen untersucht 300 mg/kg KG: Feten/Wurf: KG ↓ ($4,76 \pm 0,28$ zu $5,21 \pm 0,30$ g/Wurf in der Kontrolle), Effekte an den Augen: Linsenfläche/Wurf ↓ ($1,57 \pm 0,11$ zu $1,67 \pm 0,08$ mm ² /Wurf in der Kontrolle), Augapfeloberfläche/Wurf ↓ ($2,92 \pm 0,18$ zu $3,10 \pm 0,13$ mm ² /Wurf in der Kontrolle), Augenabstand/Wurf ↓ ($3,69 \pm 0,13$ zu $3,81 \pm 0,11$ mm/Wurf in der Kontrolle)	Warren et al. 2006

Nach oraler Gabe von 300 mg neutralisierter Dichloressigsäure/kg KG und Tag vom 6. bis zum 15. Gestationstag wurden nach der Methode von Dawson et al. (1993) keine Herzfehlbildungen gefunden (Fisher et al. 2001). An den Augen wurden eine signifikante Abnahme der fetalen Linsen- und Augapfeloberfläche sowie des Augenabstands festgestellt. Aufgrund der minimalen Ausprägung der Veränderungen ist die Spezifität der Effekte in Frage zu stellen, zumal diese auch durch die reduzierten Fetengewichte bzw. -größe hervorgerufen sein könnten (Warren et al. 2006).

Studien mit Dichloressigsäure als Bestandteil von Desinfektionsnebenprodukten Im Screening-Test für Entwicklungstoxizität nach Chernoff und Kavlock wurde Dichloressigsäure in Kombination mit vier weiteren Halogenessigsäuren (neutralisierter pH-Wert; 0, 44, 88, 176 mg/kg KG und Tag, davon 0, 18, 36, 72 mg Dichloressigsäure/kg KG) per Schlundsonde täglich vom 6. bis zum 20. Gestationstag verabreicht. Aufgrund von schwerer Toxizität wurde die Behandlung am 11. Gestationstag beendet. Die Nachkommen wurden am 1. und 6. Postnataltag untersucht. Es wurden keine viszerale und skelettale Untersuchungen durchgeführt. Durch das Gemisch der fünf Halogenessigsäuren wurde bei der hohen Dosierung eine Zunahme an Präimplantationsverlusten und an Augendefekten bei den Nachkommen bzw. Würfen festgestellt. Maternale Toxizität trat bei der mittleren und hohen Dosierung in Form von verringertem Körpergewicht am 6. bzw. 7. Gestationstag und Zeichen von Piloarrektio und Kyphose auf. Bei der hohen Dosierung war der Körpergewichtsverlust signifikant (Narotsky et al. 2011).

In einer Zwei-Generationenstudie wurde Sprague-Dawley-Ratten vom Gestationsbeginn der Elterngeneration bis zum 6. Postnataltag der F2-Generation Trinkwasser mit einer Mischung von 9 Trihalogenmethanen und Halogenessigsäuren verabreicht. Es wurde das 0-, 500-, 1000- und 2000-Fache der von der US EPA (Environmental Protection

Agency) festgelegten zulässigen Trinkwasser-Konzentrationen für die Summen von Trihalogenmethanen und Halogenessigsäuren eingesetzt. Das entspricht Dichloressigsäure-Konzentrationen von 0; 13,52; 27,03 und 54,06 mg/l Trinkwasser bei neutralem pH-Wert und Dosen von ca. 0; 1,6; 3,2 und 6,5 mg/kg KG und Tag mit einem Umrechnungsfaktor 0,12 für die F0-Generation und ca. 0; 1,2; 2,4 und 5,0 mg/kg KG und Tag mit einem Umrechnungsfaktor von 0,09 für die F1-Generation (Umrechnungsfaktoren für die subakute (F0) und subchronische (F1) Exposition nach EFSA (2012)). Die F1-Nachkommen wurden am 6., 13., 21., 26. und 66. Postnataltag untersucht, die F2-Nachkommen am 6. Postnataltag. Es zeigten sich bei den Halogenessigsäuren keine Effekte auf das pränatale oder postnatale Überleben und auf das Geburtsgewicht. Weiterhin trat keine perinatale Toxizität bei der niedrigen Dosierung auf. Aber bei den F1-Nachkommen wurde bei der mittleren Dosierung ab dem 21. Postnataltag und bei der hohen Dosierung ab dem 6. Postnataltag ein verringertes Körpergewicht verzeichnet. Der Wasserkonsum war ab der niedrigen Dosierung verringert. Zudem waren retinierte Brustwarzen und verringerte Spermienmotilität bei den männlichen F1-Nachkommen in der hohen Dosisgruppe sowie ab der mittleren Dosierung bei beiden Geschlechtern ein verzögerter Pubertätseintritt zu beobachten. Allerdings könnten diese Effekte auch sekundär durch den reduzierten Wasserkonsum und durch das erniedrigte Körpergewicht entstanden sein. Maternale Toxizität bestand bei der hohen Dosierung in verringertem Körpergewicht. Histologisch wiesen die Muttertiere der F0-Generation bei der hohen Dosierung eine Nephropathie und Veränderungen der Nebennierenrinde auf (Narotsky et al. 2015). Bis zur höchsten Dosierung von 6,5 bzw. 5,0 mg Dichloressigsäure/kg KG und Tag war in der Zwei-Generationenstudie mit Mischexposition bei den Nachkommen der F0- bzw. F1-Generation keine perinatale Toxizität bis zum 4. Postnataltag zu sehen.

Entwicklungsneurotoxizität Es liegen keine Untersuchungen vor.

In vitro In In-vitro-Tests an explantierten Mäuseembryonen induzierte Dichloressigsäure Neuralrohrdefekte, Defekte am Herzen, an den Augen und am Pharynx (BG Chemie 2006; Hartwig 2010).

Fazit In einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie an Long-Evans-Ratten zeigte sich nach Schlundsondengabe vom 6. bis zum 15. Gestationstag bei den Feten ab 140 mg neutralisierter Dichloressigsäure/kg KG und Tag eine dosisabhängige Erhöhung der Gesamtinzidenz viszeraler Fehlbildungen, meist kardiovaskulärer Art. Bei höheren, stark maternaltoxischen Dosierungen waren auch Hydronephrosen und vereinzelt Augenfehlbildungen zu beobachten, skelettale Fehlbildungen hingegen nicht. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität beträgt 14 mg neutralisierte Dichloressigsäure/kg KG und Tag. Die Muttertiere wiesen dabei erhöhte relative Lebergewichte auf (Smith et al. 1992). Die Ergebnisse zu Herzfehlbildungen wurden bei Behandlung während dreier Abschnitte der Gestation oder an einzelnen Gestationstagen mit 1900 bzw. 2400 mg neutralisierter Dichloressigsäure/kg KG und Tag (GD 9–11, 12–15, 6–15 bzw. GD 10 und 12) und bei Gabe von 3500 mg neutralisierter Dichloressigsäure/kg KG am 9., 10. oder 12. Gestationstag bestätigt (Epstein et al. 1992).

An Sprague-Dawley-Ratten dagegen wurde in einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie mit Schlundsondengabe vom 6. bis zum 15. Gestationstag bei der Dosis von 300 mg neutralisierter Dichloressigsäure/kg KG und Tag keine erhöhte Inzidenz an Herzfehlbildungen gefunden (Fisher et al. 2001).

Bei CD-1-Mäusen zeigte sich in einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie nach Schlundsondengabe vom 6. bis zum 15. Gestationstag bei 722 mg Dichloressigsäure/kg KG und Tag vermehrt perinatale Mortalität, gleichzeitig kam es zu einer verzögerten Geburt. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität und Maternaltoxizität bei Mäusen beträgt 477 mg Dichloressigsäure/kg KG und Tag (Narotsky et al. 1996).

Bewertung

Fruchtschädigende Wirkung. Da bei den epidemiologischen Studien beim Menschen immer Mischexpositionen vorlagen, lässt sich mit diesen Daten eine entwicklungstoxische oder entwicklungsneurotoxische Wirkung von Dichloressigsäure nicht eindeutig belegen.

In einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie nach Schlundsondengabe vom 6. bis zum 15. Gestationstag an Long-Evans-Ratten zeigte sich bei den Feten ab 140 mg neutralisierter Dichloressigsäure/kg KG und Tag eine dosisabhängige Erhöhung in der Gesamtinzidenz viszeraler Fehlbildungen, meist des kardiovaskulären Systems (Smith et al. 1992). Dieser Effekte wurde allerdings an Sprague-Dawley-Ratten bis 300 mg/kg KG nicht gefunden (Fisher et al. 2001). Bei höheren, stark maternaltoxischen Dosierungen waren bei den Long-Evans-Ratten auch Hydronephrosen und vereinzelt Augenfehlbildungen zu beobachten. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität beträgt 14 mg neutralisierte Dichloressigsäure/kg KG und Tag (Smith et al. 1992).

Bei CD-1-Mäusen zeigte sich in einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie nach Schlundsondengabe vom 6. bis zum 15. Gestationstag bei 722 mg Dichloressigsäure/kg KG und Tag perinatale Mortalität, gleichzeitig kam es zu einer verzögerten Geburt. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität und Maternaltoxizität bei Mäusen beträgt 477 mg Dichloressigsäure/kg KG und Tag (Narotsky et al. 1996).

Zur toxikokinetischen Übertragung der NOAEL für Entwicklungstoxizität von 14 mg neutralisierter Dichloressigsäure/kg KG und Tag bei der Ratte bzw. 477 mg Dichloressigsäure/kg KG und Tag bei der Maus in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: die speziesspezifischen Korrekturwerte (1:4 bzw. 1:7), die nachgewiesene orale Resorption bei der Ratte von 100 % (BG Chemie 2006; Hartwig 2010), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m³) des Menschen sowie die angenommene 100 %ige inhalative Resorption. Damit errechnen sich entsprechende Konzentrationen von 24,5 bzw. 477 mg/m³, was 4,5 bzw. 86,7 ml/m³ entspricht. Da der 23- bzw. 434-fache Abstand der berechneten NOAEC zum MAK-Wert von 0,2 ml/m³ (1,1 mg/m³) ausreichend groß und für die systemische Wirkung das Anion verantwortlich ist, könnten Dichloressigsäure und ihre Salze der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet werden. Allerdings führt Dichloressigsäure bei juvenilen F344-Ratten bei 16 mg neutralisierter Dichloressigsäure/kg KG und Tag nach bereits dreiwöchiger Behandlung zu Gangstörungen und nach 13-wöchiger Behandlung zu verminderter Griffstärke. Zudem waren die juvenilen Tiere etwas empfindlicher als die adulten (Hartwig und MAK Commission 2019; Moser et al. 1999). Somit fehlt ein NOAEL für Entwicklungsneurotoxizität, und daher werden Dichloressigsäure und ihre Salze der Schwangerschaftsgruppe D zugeordnet.

Literatur

- BG Chemie (Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie) (2006) Toxikologische Bewertung Nr. 188b, Dichloressigsäure, Natriumdichloracetat. BG Chemie, Heidelberg
- Bhat HK, Kanz MF, Campbell GA, Ansari GAS (1991) Ninety day toxicity study of chloroacetic acids in rats. *Fundam Appl Toxicol* 17: 240–253. DOI: [10.1016/0272-0590\(91\)90216-q](https://doi.org/10.1016/0272-0590(91)90216-q)
- Cicmanec JL, Condie LW, Olson GR, Wang SR (1991) 90-day toxicity study of dichloroacetate in dogs. *Fundam Appl Toxicol* 17: 376–389. DOI: [10.1016/0272-0590\(91\)90227-u](https://doi.org/10.1016/0272-0590(91)90227-u)
- Dawson BV, Johnson PD, Goldberg SJ, Ulreich JB (1993) Cardiac teratogenesis of halogenated hydrocarbon-contaminated drinking water. *J Am Coll Cardiol* 21: 1466–1472. DOI: [10.1016/0735-1097\(93\)90325-u](https://doi.org/10.1016/0735-1097(93)90325-u)
- EFSA (European Food Safety Authority) (2012) Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, Scientific Panels and Units in the absence of actual measured data. *EFSA J* 10: 2579. DOI: [10.2903/j.efsa.2012.2579](https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2579)
- Epstein DL, Nolen GA, Randall JL, Christ SA, Read EJ, Stober JA, Smith MK (1992) Cardiopathic effects of dichloroacetate in the fetal Long-Evans rat. *Teratology* 46: 225–235. DOI: [10.1002/tera.1420460306](https://doi.org/10.1002/tera.1420460306)
- Fisher J, Channel S, Eggers J, Johnson P, MacMahon K, Goodyear C, Sudberry G, Warren D, Latendresse J, Graeter L (2001) Trichloroethylene, trichloroacetic acid, and dichloroacetic acid: Do they affect fetal rat heart development. *Int J Toxicol* 20: 257–267. DOI: [10.1080/109158101753252992](https://doi.org/10.1080/109158101753252992)
- Hartwig A (Hrsg) (2010) Dichloressigsäure und ihre Salze. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 49. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb7943verd0049](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb7943verd0049)
- Hartwig A, MAK Commission (2019) Dichloressigsäure und ihre Salze. *MAK Collect Occup Health Saf* 4: 641–664. DOI: [10.1002/3527600418.mb7943verd0067](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb7943verd0067)
- Hinckley AF, Bachand AM, Reif JS (2005) Late pregnancy exposures to disinfection by-products and growth-related birth outcomes. *Environ Health Perspect* 113: 1808–1813. DOI: [10.1289/ehp.8282](https://doi.org/10.1289/ehp.8282)

- Hoffman CS, Mendola P, Savitz DA, Herring AH, Loomis D, Hartmann KE, Singer PC, Weinberg HS, Olshan AF (2008 a) Drinking water disinfection by-product exposure and fetal growth. *Epidemiology* 19: 729–737. DOI: [10.1097/EDE.0b013e3181812bd4](https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181812bd4)
- Hoffman CS, Mendola P, Savitz DA, Herring AH, Loomis D, Hartmann KE, Singer PC, Weinberg HS, Olshan AF (2008 b) Drinking water disinfection by-product exposure and duration of gestation. *Epidemiology* 19: 738–746. DOI: [10.1097/EDE.0b013e3181812beb](https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181812beb)
- Ileka-Priouzeau S, Campagna C, Legay C, Deonandan R, Rodriguez MJ, Levallois P (2015) Women exposure during pregnancy to haloacetaldehydes and haloacetonitriles in drinking water and risk of small-for-gestational-age neonate. *Environ Res* 137: 338–348. DOI: [10.1016/j.envres.2015.01.005](https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.01.005)
- Jablonski-Horton BJ, Luben TJ, Herring AH, Savitz DA, Singer PC, Weinberg HS, Hartmann KE (2011) The effect of water disinfection by-products on pregnancy outcomes in two southeastern US communities. *J Occup Environ Med* 53: 1172–1178. DOI: [10.1097/JOM.0b013e31822b8334](https://doi.org/10.1097/JOM.0b013e31822b8334)
- Katz R, Tai CN, Diener RM, McConnell RF, Semonick DE (1981) Dichloroacetate, sodium: 3-month oral toxicity studies in rats and dogs. *Toxicol Appl Pharmacol* 57: 273–287. DOI: [10.1016/0041-008x\(81\)90289-1](https://doi.org/10.1016/0041-008x(81)90289-1)
- King WD, Dodds L, Allen AC, Armson BA, Fell D, Nimrod C (2005) Haloacetic acids in drinking water and risk for stillbirth. *Occup Environ Med* 62: 124–127. DOI: [10.1136/oem.2004.013797](https://doi.org/10.1136/oem.2004.013797)
- Linder RE, Klinefelter GR, Strader LF, Suarez JD, Roberts NL (1997) Spermatotoxicity of dichloroacetic acid. *Reprod Toxicol* 11: 681–688. DOI: [10.1016/s0890-6238\(97\)00031-2](https://doi.org/10.1016/s0890-6238(97)00031-2)
- MacLehose RF, Savitz DA, Herring AH, Hartmann KE, Singer PC, Weinberg HS (2008) Drinking water disinfection by-products and time to pregnancy. *Epidemiology* 19: 451–458. DOI: [10.1097/EDE.0b013e31816a23eb](https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31816a23eb)
- Moser VC, Phillips PM, McDaniel KL, MacPhail RC (1999) Behavioral evaluation of the neurotoxicity produced by dichloroacetic acid in rats. *Neurotoxicol Teratol* 21: 719–731. DOI: [10.1016/s0892-0362\(99\)00029-x](https://doi.org/10.1016/s0892-0362(99)00029-x)
- Narotsky MG, Hamby BT, Best DS, Hunter ES (1996) In vivo developmental effects of dibromoacetic acid (DBA) and dichloroacetic acid (DCA) in mice (Abstract). *Teratology* 53: 96–97
- Narotsky MG, Best DS, McDonald A, Godin EA, Hunter ES 3rd, Simmons JE (2011) Pregnancy loss and eye malformations in offspring of F344 rats following gestational exposure to mixtures of regulated trihalomethanes and haloacetic acids. *Reprod Toxicol* 31: 59–65. DOI: [10.1016/j.reprotox.2010.08.002](https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2010.08.002)
- Narotsky MG, Klinefelter GR, Goldman JM, DeAngelo AB, Best DS, McDonald A, Strader LF, Murr AS, Suarez JD, George MH, Hunter ES, Simmons JE (2015) Reproductive toxicity of a mixture of regulated drinking-water disinfection by-products in a multigenerational rat bioassay. *Environ Health Perspect* 123: 564–570. DOI: [10.1289/ehp.1408579](https://doi.org/10.1289/ehp.1408579)
- Porter CK, Putnam SD, Hunting KL, Riddle MR (2005) The effect of trihalomethane and haloacetic acid exposure on fetal growth in a Maryland county. *Am J Epidemiol* 162: 334–344. DOI: [10.1093/aje/kwi211](https://doi.org/10.1093/aje/kwi211)
- Rivera-Núñez Z, Wright JM (2013) Association of brominated trihalomethane and haloacetic acid exposure with fetal growth and preterm delivery in Massachusetts. *J Occup Environ Med* 55: 1125–1134. DOI: [10.1097/JOM.0b013e3182a4ffe4](https://doi.org/10.1097/JOM.0b013e3182a4ffe4)
- Savitz DA, Singer PC, Herring AH, Hartmann KE, Weinberg HS, Makarushka C (2006) Exposure to drinking water disinfection by-products and pregnancy loss. *Am J Epidemiol* 164: 1043–1051. DOI: [10.1093/aje/kwj300](https://doi.org/10.1093/aje/kwj300)
- Smith MK, Randall JL, Read EJ, Stober JA (1992) Developmental toxicity of dichloroacetate in the rat. *Teratology* 46: 217–223. DOI: [10.1002/tera.1420460305](https://doi.org/10.1002/tera.1420460305)
- Smith RB, Edwards SC, Best N, Wright J, Nieuwenhuijsen MJ, Toledano MB (2016) Birth weight, ethnicity, and exposure to trihalomethanes and haloacetic acids in drinking water during pregnancy in the Born in Bradford Cohort. *Environ Health Perspect* 124: 681–689. DOI: [10.1289/ehp.1409480](https://doi.org/10.1289/ehp.1409480)
- Toth GP, Kely KC, George EL, Read EJ, Smith MK (1992) Adverse male reproductive effects following subchronic exposure of rats to sodium dichloroacetate. *Fundam Appl Toxicol* 19: 57–63. DOI: [10.1016/0272-0590\(92\)90028-g](https://doi.org/10.1016/0272-0590(92)90028-g)
- Villanueva CM, Gracia-Lavedan E, Julvez J, Santa-Marina L, Lertxundi N, Ibarluzea J, Llop S, Ballester F, Fernández-Somoano A, Tardón A, Vrijheid M, Guxens M, Sunyer J (2018) Drinking water disinfection by-products during pregnancy and child neuropsychological development in the INMA Spanish cohort study. *Environ Int* 110: 113–122. DOI: [10.1016/j.envint.2017.10.017](https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.10.017)
- Warren D, Graeter L, Channel S, Eggers J, Goodyear C, Macmahon K, Sudberry G, Latendresse J, Fisher J, Baker W (2006) Trichloroethylene, trichloroacetic acid, and dichloroacetic acid: do they affect eye development in the Sprague-Dawley rat. *Int J Toxicol* 25: 279–284. DOI: [10.1080/10915810600745975](https://doi.org/10.1080/10915810600745975)